

Evidenz der Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität nach wie vor umstritten

Diskussionsbeitrag zur aktuellen Studie einer italienischen Arbeitsgruppe

Imke Reese, München

Gluten? Ist das nicht das, was man besser meiden sollte? Die Medien zweifeln das Krankheitsbild der Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität (NCGS) nur selten an. In Fachpublikationen spielt es dagegen nur eine untergeordnete Rolle und die Evidenz dafür wird kontrovers diskutiert [1]. Drei internationale Konsensuskonferenzen zum Thema NCGS – finanziert bzw. unterstützt von einem Hersteller glutenfreier Backwaren – sollten nicht darüber hinwegtäuschen, dass bisher weder ein plausibler Pathomechanismus noch geeignete Diagnoseparameter beschrieben wurden [2–4]. Umso erstaunlicher, dass das Krankheitsbild bereits in gastroenterologischen Leitlinien Berücksichtigung findet [5, 6].

Tatsächlich sah es anfangs so aus, als hätte eine australische Arbeitsgruppe den Beweis erbracht, dass Gluten gastrointestinale Beschwerden bei Reizdarm-Betroffenen auslösen könne [7]. Doch in einer Nachfolgestudie, die eine Dosisabhängigkeit zeigen sollte, gelang es der Arbeitsgruppe nicht, die ursprünglichen Ergebnisse zu untermauern [8]. Im Gegenteil: Unabhängig davon, ob Placebo, 2 g Gluten oder 16 g Gluten gegeben wurden, reagierten die Studienteilnehmer insbesondere auf die erste Provokation mit gastrointestinalen Symptomen. Inzwischen sieht diese Arbeitsgruppe das vermeintliche Krankheitsbild sehr kritisch [9, 10]. Nun wurde unter Leitung von Dr. Luca ELLI in Italien eine multizentrische Untersuchung durchgeführt, um der NCGS weiter auf den Grund zu gehen [11]. Das wichtigste Einschlusskriterium waren funktionale gastroenterologische Beschwerden mit einer mangelhaften Zufriedenheit bzgl. des Gesundheitszustands. Eine Zöliakie wurde sicher ausgeschlossen, kei-

ner der Teilnehmer führte zu Beginn der Untersuchung bereits eine glutenfreie Diät durch. Gastrointestinale Beschwerden und der Gesundheitszustand wurden vor und während der Untersuchung auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 1 bis 10 bewertet. Die Untersuchung bestand aus zwei Phasen: Nur diejenigen Patienten, die aus der ersten Phase, einer dreiwöchigen streng glutenfreien Ernährung, mit einer subjektiv beschriebenen Besserung des Wohlbefindens von mindestens drei Skalenwerten als sog. Gluten-Ansprecher hervorgingen, durchliefen auch die zweite Phase. Letztere bestand aus zwei doppel-blinden, placebo-kontrollierten Provokationen (DBPCFC) über je sieben Tage mit Gluten bzw. Placebo (♦ Abbildung 1). Die tägliche Glutendosis betrug 5,6 g.

Während der gesamten Phase 2 wurde die glutenfreie Diät beibehalten. Primärer Endpunkt war eine Verschlechterung der Symptome um mindestens 3 VAS Skalenwerte.

140 erwachsene Teilnehmer wurden in die Untersuchung eingeschlossen, 74 litten unter Reizdarmsyndrom. Von 134 Teilnehmern (17 Männer und 117 Frauen), die Phase 1 abschlossen, zeigten drei Viertel eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands um mindestens 3 Skalenwerte und wurden damit als Diät-Ansprecher gewertet. Unter den 101 Diät-Ansprechern waren 55 Reizdarmpatienten. Bei den Männern war das Verhältnis zwischen Ansprechern und nicht-Ansprechern mit 10:7 fast ausgeglichen, bei den Frauen zeigte sich dagegen eine Ratio von fast 4:1 (wobei 4 Frauen nicht zugeteilt wurden). Aus

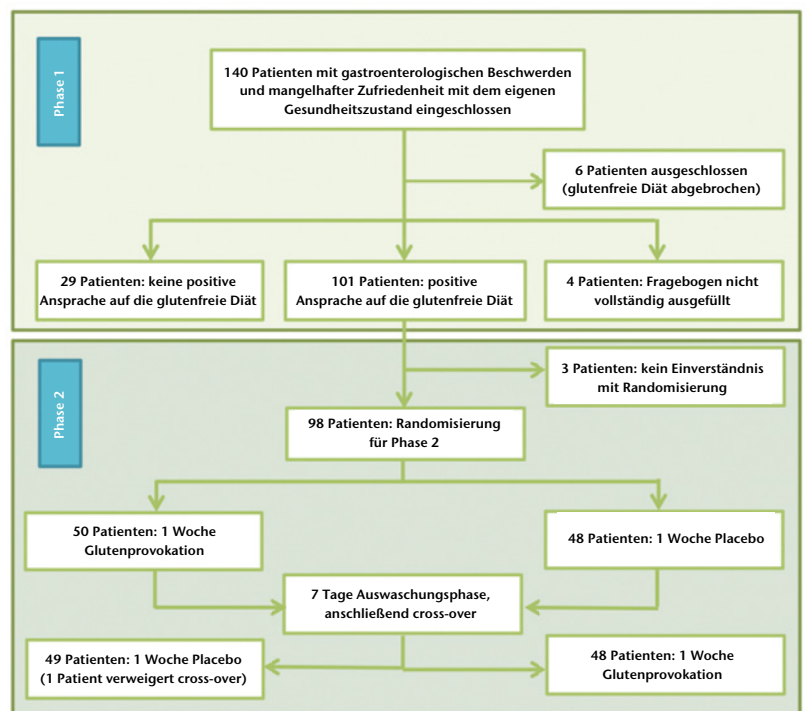


Abb. 1: Aufbau und Untersuchungsphasen der Studie von ELLI et al. [11]

einem Vergleich des Schweregrads der Symptome zwischen Diät-Ansprechern und Nicht-Ansprechern vor Diät lässt sich auf einen höheren Leidensdruck in der Ansprechergruppe schließen: Alle abgefragten Symptome außer der Stuhlfrequenz wurden in der Ansprechergruppe um 0,9–3,2 Skalenpunkte höher bewertet.

98 von 101 Diät-Ansprechern durchliefen Phase 2. Bei 28 Frauen kam es unter der Glutenprovokation zu stärkeren Verschlechterungen des Wohlbefindens als unter Placebo. Bei 14 Teilnehmern verschlechterte sich das Wohlbefinden in der Placebophase stärker als in der Verumphase. Die mittlere Verschlechterung des Wohlbefindens lag unter Verum um 0,74 VAS über der unter Placebo.

Zur Ermittlung der Häufigkeit einer möglichen NCGS bei ihren Patienten bereinigten die Autoren die Gluten-Ansprecher um die Placebo-Ansprecherrate auf Gluten von 14 % (bezogen auf die 98 Teilnehmer von Phase 2). Für diese Gruppe ergäbe sich, so die Autoren, der Verdacht einer NCGS. Korrekt müssten die Ansprecher allerdings auf die Gesamtteilnehmerzahl bezogen werden (n = 140), wodurch sich eine Ansprecherate von 10 % ergäbe.

Placeboeffekte bei Betroffenen mit funktionalen gastroenterologischen Beschwerden sind mehrfach beschrieben worden [12, 13]. Die hohe Zahl der Placebo-Ansprecher nach DBPCFC in der vorliegenden Untersuchung bestätigt den in früheren Studien gezeigten Noceboeffekt bzgl. des vermeintlichen Auslösers Gluten [8, 10, 14–16]. Selbst in der Gruppe der Ansprecher auf die Glutenprovokation ist ein Noceboeffekt nicht auszuschließen, denn auch bei doppelblind durchgeführten Provokationen können Reaktionen nach Verum auch zufällig auftreten. Den Autoren sind die Schwachpunkte der Untersuchung offenbar bewusst. Nicht umsonst schlussfolgern sie lediglich, dass sich für die Ansprecher auf die Glutenprovokation (14 bzw. 10 %) der Verdacht einer NCGS ergäbe. Insofern ist es umso irritie-

render, dass eine Anfang April herausgegebene Pressemitteilung der in die Studie involvierten Firma titelte „Neue Studienergebnisse zeigen: Jeder fünfte Reizdarmpatient hat Gluten-/Weizensensitivität“ [17].

Fazit: Es gibt zwar einige Hinweise, dass eine NCGS existiert. Die vorliegenden Daten sind aber nach wie vor widersprüchlich und verwirrend. Die Studie von ELLI ist aufgrund der aufgezeigten, nur zurückhaltend zu interpretierenden Ergebnisse nicht dazu geeignet, eine endgültige Bestätigung der Hypothese zu liefern und konkrete Zahlen zu nennen.

Dr. Imke Reese
Ernährungsberatung und -therapie
Schwerpunkt Allergologie
München
E-Mail: reese@ernaehrung-allergologie.de

Interessenkonflikt
Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Makharia A, Catassi C, Makharia GK (2015) The overlap between irritable bowel syndrome and non-coeliac gluten sensitivity: a clinical dilemma. *Nutrients* 7: 10417–10426
2. Catassi C, Bai C, Bonaz B et al. (2013) Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 5: 3839–3853
3. Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. (2015) Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 7: 4966–4977
4. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. (2012) Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 10: 13
5. Felber J, Aust D, Baas S et al. (2014) [Results of a S2k-Consensus Conference of the German Society of Gastroenterology, Digestive- and Metabolic Diseases (DGVS) in conjunction with the German Coeliac Society (DZG) regarding coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity]. *Z Gastroenterol* 52: 711–743
6. Layer P, Andresen V, Pehl C et al. (2011) S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Ge-

meinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol* 49: 237–293

7. Biesiekierski JR et al. (2011) Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 106: 508–514; quiz 515
8. Biesiekierski JR, Peter S, Newnham ED et al. (2013) No effects of gluten in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 145: 320–328.e1–3
9. Biesiekierski JR, Newnham ED, Shepherd SJ et al. (2014) Characterization of adults with a self-diagnosis of nonceliac gluten sensitivity. *Nutr Clin Pract* 29: 504–509
10. Biesiekierski JR, Muir JG, Gibson PR (2013) Is gluten a cause of gastrointestinal symptoms in people without celiac disease? *Curr Allergy Asthma Rep* 13: 631–638
11. Elli L, Tomba C, Branchi F et al. (2016) Evidence for the presence of non-coeliac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 8: 84
12. Elsenbruch S, Enck P (2015) Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12: 472–485
13. Musial F, Klosterhalfen S, Enck P (2007) Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 13: 3425–3429
14. Lebowitz B, Leffler DA (2015) Exploring the strange new world of non-coeliac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 1613–1615
15. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C et al. (2015) Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 1604–1612.e3
16. Zanini B, Basche R, Ferraresi A et al. (2015) Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 42: 968–976
17. Herr A. Neue Studienergebnisse zeigen: Jeder fünfte Reizdarmpatient hat Gluten-/Weizensensitivität. Pressemitteilung Dr. Schär vom 15.04.2016. URL: www.drschaer.com/de/presse/pr-news/neue-studienergebnisse-zeigen-jeder-fuenfte-reiz-darmpatient-hat-gluten-weizensensitivitaet/234/ Zugriff 18.05.16